

Комбинированная оральная контрацепция и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): вопросы взаимодействия лекарственных средств

Лиманова О. А.¹, Громова О. А.^{2,3}, Федотова Л. Э.¹

¹ – ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия

² – ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия

³ – Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация. В данной статье рассматривается вопрос взаимодействия комбинированных оральных контрацептивов с ЛС, рекомендованными в лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на фармакодинамическом и фармакокинетическом уровнях с оценкой степени эффективности и безопасности терапии для женского организма.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19); комбинированные оральные контрацептивы; противовирусные; антибактериальные; противовоспалительные; антитромботические; антимигренозные; антигипертензивные; пероральные сахароснижающие; лекарственные средства (ЛС); эссенциальные микронутриенты; фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие

Для цитирования:

Лиманова О.А., Громова О.А., Федотова Л.Э. Комбинированная оральная контрацепция и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): вопросы взаимодействия лекарственных средств // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 3. – С. 30–39. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-3-30-39

Combined oral contraception and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): drug interaction issues

Limanova OA¹, Gromova OA^{2,3}, Fedotova LE¹

¹ – FSBEI HE "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

² – Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ – Big Data Storage and Analysis Center FSEI HPE Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract. Combined oral contraception and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): issues of drug interaction This article examines the interaction of combined oral contraceptives with drugs recommended in the treatment of new coronavirus infection (COVID-19) at the pharmacodynamic and pharmacokinetic levels, with an assessment of the effectiveness and safety of therapy for the female body.

Keywords: new coronavirus infection (COVID-19); combined oral contraceptives; antiviral; antibacterial; anti-inflammatory; antithrombotic; antimigrainous; antihypertensive; oral hypoglycemic; medicinal products; essential micronutrients; pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction

For citations:

Limanova OA, Gromova OA, Fedotova LE. Combined oral contraception and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): drug interaction issues. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(3):30–39. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-3-30-39

Актуальность

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), когда 11 марта 2020 года генеральный директор ВОЗ *Ghebreyesus T* оценил ситуацию с распространением COVID-19 как пандемию, а Национальная служба здравоохранения Китая отнесла эту инфекцию к самому высокому классу опасности — класс А инфекционных заболеваний, актуально значимым является планирование беременности, а значит необходимость контрацепции. При этом возникает множество вопросов по назначению современных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), прежде всего степень их эффективности и безопасности при COVID-инфекции, характер взаимодействия с другими ЛС. Ответы на эти вопросы неоднозначны из-за недостаточной доказательной

базы научных и клинических исследований. Кроме того, многие звенья патогенеза новой коронавирусной инфекции до сих пор остаются неясными [1, 2, 6]. В качестве противовирусных средств используются перепрофилированные ЛС с другими показаниями, например, гидроксихлорин (зарегистрирован как противомаларийное ЛС), лопинавир/ритонавир (анти-ВИЧ препарат), ремдесивир (ЛС для лечения лихорадки Эбола), фавипиравир (противогриппозное ЛС), рибавирин (ЛС для лечения вирусного гепатита С, респираторно-синцитиальной инфекции). Список ЛС, в том числе не зарегистрированных в России, которые применяются для лечения COVID-19 off-label, т. е. по не одобренным показаниям, постоянно увеличивается [4, 6]. Поэтому, отследить рациональность, в том числе взаимодействие различных ЛС у пациентов в лечении COVID-19 инфекции, не всегда предоставляется возможным.

На текущий момент нет данных о нарушениях женской репродуктивной системы у пациентов с COVID-19, отсутствуют убедительные доказательства влияния SARS-CoV-2 на ткань яичников и эндометрий [2, 3]. Однако, основываясь на предшествующих исследованиях, предполагается потенциально негативное влияние SARS-CoV-2 на женскую репродуктивную систему. Возможно, новый коронавирус поражает гранулёзные клетки яичников и снижает качество ооцитов, что может привести к бесплодию или невынашиванию беременности. Также SARS-CoV-2 потенциально может повреждать эпителиальные клетки эндометрия и влиять на процесс имплантации эмбриона. Эти предположения требуют дальнейших исследований [3].

Также не существует никаких убедительных данных и о негативном воздействии инфекции COVID-19 на беременность, вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 от матери к плоду не отмечается. Однако эти выводы могут касаться лёгких или бессимптомных клинических случаев новой коронавирусной инфекции. Нельзя отрицать потенциально возможные осложнения и для матери, и для плода при тяжёлом течении инфекции, такие как фето-плацентарная недостаточность, задержка роста плода, преждевременные роды, обострение хронической соматической патологии (особенно заболеваний органов дыхания, аутоиммунных процессов, эндокринопатологии), которые становятся причиной критических состояний у женщин [2, 3]. В условиях неопределённости и непредсказуемости развития COVID-инфекции остро встаёт вопрос о планировании беременности.

В апреле 2020 года на сайте Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) появилась информация, что применение всех средств гормональной контрацепции безопасно во время пандемии COVID-19. Для предотвращения нежелательной беременности рекомендуется использовать современные средства контрацепции, в том числе и КОК [1].

При присоединении COVID-инфекции у пациентов важно прогнозировать взаимодействие КОК с другими ЛС. Результатом этого процесса может быть как *синергизм*, так и *антагонизм* (не только снижение или отсутствие эффекта, но и повышение частоты побочных действий КОК/ЛС), что требует коррекции дозирования ЛС, отмены ЛС, прогнозирования развития побочных эффектов, учёта противопоказаний. Так как *взаимодействие* КОК с другими ЛС происходит в основном на фармакодинамическом (механизма действия или фармакологических эффектов) и *фармакокинетическом* уровнях (на этапе всасывания, распределения, вытеснения друг друга из связи с белками плазмы крови, изменения активности биотрансформации в печени и выведения ЛС с желчью или мочой), важно принимать во внимание клинко-фармакологические характеристики пероральных контрацептивов.

Клинко-фармакологическая характеристика современных КОК

КОК в своём составе сочетают как эстрогенный, так и гестагенный компонент. Свойства и действия КОК определяются соотношением стероидных веществ, а также их качественным составом. Эстрогенный компонент для всех видов КОК одинаков и представлен синтетическим эстрогеном этинилэстрадиолом (ЭЭ), либо эстрогеном, идентичным эндогенному (эстрадиола гемигидрат, эстрадиола валерат). Прогестагенный компонент более разнообразен, включает различные синтетические прогестагены. На основе его модификации КОК подразделяют по поколениям. Созданы три поколения, начиная с момента их синтеза. Третье, самое последнее поколение представлено производством веществ с прогестероноподобными свойствами (дезогестрел, гестоден, дроспиренон, хлормадион). В настоящее время, по рекомендациям ВОЗ, доза эстрогенного компонента в КОК не должна превышать 35 мкг этинилэстрадиола [1], которая практически не вызывает эстроген-зависимых побочных эффектов, таких как повышение массы тела, ухудшение состояния варикозных вен, психоэмоциональных нарушений, мастодинии.

Отличительные фармакодинамические особенности комбинации ЭЭ с хлормадионом (ХМА) в соответствующей дозировке состоят в том, что обладает выраженным прогестагенным действием (объясняется высокой аффинностью к рецепторам к прогестерону, которая на 30 % выше, чем у прогестерона), выражено блокирует секрецию гонадотропинов. Имеет слабое глюкокортикоидное действие (за счёт тканево-специфического агонистического эффекта к глюкокортикоидным рецепторам и предполагаемой блокады фосфолипазы A2 и/или ЦОГ-2). Отличительным эффектом является выраженное антиандрогенное действие за счёт конкурентного ингибирования разных типов рецепторов андрогенов, 5-α редуктазы I типа и снижения секреции андрогенов в надпочечниках и яичниках. Комбинация лишена антиминералкортикоидной активности. Нейтрально воздействует в отношении свертывающей системы крови в отличие от гестагенов II поколения, для которых характерно повышение тромбогенного потенциала крови за счёт активации протеина С; практически не влияет на углеводный и липидный обмен, что подтверждено отсутствием изменений толерантности к глюкозе, уровня инсулинемии, периферической инсулинорезистентности и патологической дислипидемии у пациенток после года регулярного приёма [5, 8].

Содержащийся в КОК ХМА — гестаген с улучшенными фармакокинетическими свойствами. После приёма внутрь ХМА быстро и практически полностью всасывается. Системная биодоступность ХМА высокая (около 100 %), поскольку он не подвергается первичному метаболизму в печени, не блокирует

ферментативную цитохромную систему P450. Это создаёт стабильные концентрации препарата в крови, что обеспечивает надёжную контрацепцию и хороший контроль менструального цикла. Более 95 % ХМА связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), в противном случае он бы вытеснил тестостерон из связи с ГСПС, в результате чего в крови повысился уровень свободного, биологически активного тестостерона и проявилось нежелательное андрогенное действие. Кроме того, ЭЭ, входящий в состав препарата, повышает уровень ГСПГ в плазме крови за счёт стимуляции в печени. Средний $T_{1/2}$ хлормадинона ацетата из плазмы крови составляет около 36–39 ч. (после многократного применения). При применении внутрь ХМА и его метаболиты выводятся в приблизительно равных количествах почками и через кишечник. Отсутствие кумуляции в организме — условие хорошего контроля менструального цикла и безопасности при длительном применении.

Этинилэстрадиол (ЭЭ) эффективен при приёме внутрь, так как этинильная группировка препарата предохраняет его от инактивации в печени. Обладает высокой селективной активностью в отношении эстрогенных рецепторов. ЭЭ всасывается в верхней части тонкого кишечника и через портальную систему попадает в печень. В печени образуются метаболиты этого гормона (сульфаты и глюкуроныды) — эффект первичного прохождения. Несвязанные эстрогены попадают в общий кровоток и являются биологически активными, а конъюгированные эстрогены (до 40 % этинилэстрадиола) попадают с желчью обратно в кишечник. До 40 % этинилэстрадиола проходит через печень и возвращается в кишечник, где кишечные бактерии отделяют сульфатные и глюкуроновые группы от этинилэстрадиола и происходит повторное всасывание активного гормона. Этот феномен обозначается как энтеро-гепатическая циркуляция.

Исследования, проведённые в последние годы, указывают на положительное лечебное и профилактическое действие КОК, которое непосредственно не связано с его контрацептивным эффектом. В связи с тем, что КОК состоят из синтетических аналогов естественных половых стероидов, обладающих способностью оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарную и половую систему женщины, они используются не только в качестве контрацепции, но и для лечения различной гинекологической патологии (предменструального синдрома, дисменореи, гиперменореи, эндометриоза, поликистоза яичников). Положительно влияют на минеральный обмен костей, способствуют профилактике постменопаузального остеопороза [5]. КОК, содержащий ХМА, обладает терапевтическим воздействием при гиперандрогении и связанных с ней патологических состояний кожи женщин (гирсутизм, акне, алопеция, себорея) [5].

Оценка взаимодействия КОК с противовирусными ЛС

Согласно Российским рекомендациям Министерства здравоохранения [4], в настоящее время следует применять несколько препаратов при лечении COVID-19. К ним относятся препараты фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), рекомбинантный интерферон-альфа (табл. 1). В Европе разрешены и другие противовирусные ЛС (приложение 1).

Рекомендации:

- При присоединении COVID-инфекции и назначении по жизненным показаниям лопинавира/ритонавира не рекомендуется принимать КОК из-за резкого снижения контрацептивного действия. Таким пациентам следует перейти на негормональные средства контрацепции.

- Ремдесивир назначается с осторожностью из-за усиления гепатотоксичности в комбинации с КОК [6–8].

- Назначение рекомбинантного интерферона альфа-2β и умифеновира на фоне приёма КОК являются безопасными при лечении COVID-инфекции.

- Имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии другими противовирусными препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, взаимодействие с другими ЛС до конца не изучено, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения.

- ЛС, которые отнесены к категории X по влиянию на плод, согласно рекомендациям FDA — ремдесивир, гидроксихлорохин, фавипиравир, должны приниматься женщинами на фоне эффективной контрацепции не только на протяжении всего противовирусного курса лечения, но и в течение 6 месяцев после его завершения. При их сочетании с КОК требуется коррекция дозирования противовирусных ЛС из-за влияния на активность микросомальных ферментов печени.

Взаимодействие КОК с антибактериальными препаратами

Для пациентов с COVID-инфекцией назначение антибиотиков показано при присоединении/подозрении вторичной бактериальной пневмонии с учётом выявленной/предполагаемой патогенной микрофлоры. В амбулаторных условиях при нетяжёлой пневмонии можно продолжить приём КОК с учётом особенностей взаимодействия (табл. 2). Критерии выбора антибактериальных средств на фоне приёма КОК являются: высокая биодоступность, целенаправленный спектр действия, низкая гепатотоксичность, отсутствие влияния на микросомальные ферменты печени, микрофлору кишечника.

Таблица 1

Взаимодействие противовирусных средств с КОК

Название ЛС (механизм действия)	Этинилэстрадиол/хлормадинон (фармакодинамическое взаимодействие)	Этинилэстрадиол/хлормадинон (фармакокинетическое взаимодействие)	Категория действия на плод (шкала FDA)
Фавипиравир (ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы). Разрешён в условиях стационара, по показаниям — в амбулаторных условиях.		Фавипиравир — выраженный индуктор цитохромных ферментов P450 печени, снижение плазменной концентрации ЭЭ	X
Умифеновир (ингибирование гемагглютинации вируса за счёт блока spike protein). Разрешён в амбулаторных условиях.	—	—	D
Гидроксихлорохин/азитромицин (нарушение созревания лизосом, подавление фактора некроза опухоли альфа макрофагами). Применение в условиях стационара, в амбулаторных условиях — по показаниям.	??	Невыраженное ингибирование изофермента цитохрома P450 A4, повышение риска побочных эффектов ЭЭ	X
Рекомбинантный интерферон альфа — 2β) (ингибирование трансляции вирусного белка). Разрешён в амбулаторных условиях.	—	—	A
Ремдесивир (ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы). Разрешён в условиях стационара.	??	Ремдесивир имеет эффект первичного прохождения через печень — повышение риска гепатотоксичности	X
Лопинавир/ритонавир* (ингибитор протеаз). Разрешён в условиях стационара.		Ритонавир —выраженный индуктор цитохрома P450, снижение плазменной концентрации эстрогена, снижение эффективности КОК	C
Хлорохин* В амбулаторных условиях.	??	?? Возможно негативное действие на порфириновой обмен	X
<p>Примечания: — — ЛС, исключённые в настоящее время из федеральных рекомендаций по лечению новой коронавирусной инфекции из-за низкой доказательной базы;</p> <p>■ Отсутствует риск опасного взаимодействия;</p> <p>■ Потенциальная опасность взаимодействия;</p> <p>■ Опасное взаимодействие;</p> <p>?? Взаимодействие не изучено или неизвестно.</p>			

• Пероральные формы антибиотиков с низкой биодоступностью и широким спектром действия не сочетаются с КОК из-за высокого риска дисбиоза и нарушения энтеро-гепатической циркуляции со снижением концентрации КОК в плазме крови (табл. 2). При одновременном применении таких ЛС с КОК необходимо использовать дополнительные барьерные методы контрацепции, как во время лечения, так и в течение 7 дней после него. При приёме действующих веществ, снижающих концентрацию ЭЭ в плазме крови за счёт индукции микросомальных ферментов печени, дополнительные барьерные методы следует применять в течение 28 дней после окончания лечения.

• При комбинации антибиотиков между собой (например, цефтриаксон с азитромицином) следует отказаться от приёма КОК из-за негативного действия на микрофлору кишечника с развитием дисбиоза и снижения энтеро-гепатической рециркуляции эстрогенов.

• Если же у пациентки с вторичной, третичной пневмонией наблюдается утяжеление состояния, особенно на фоне сопутствующей патологии (наличие хронических заболеваний, иммунодефицитного состояния, ХОБЛ, муковисцидоза, сахарного диабета, недавних перенесённых хирургических вмешательств, присоединение патогенной внутрибольничной, резистентной инфекции) антибактериальная терапия проводится в стационарных условиях, в том числе в ОРИТ с отменой пероральных контрацептивов во избежание развития септического шока.

Комбинация КОК с антитромботическими средствами

Актуальным вопросом в лечении COVID-19 женщин репродуктивного возраста является применение антикоагулянтов. Известно, что COVID-19 ассоциирован с вероятностью развития артериального или

Таблица 2

Взаимодействие КОК с антибиотиками

Название ЛС	Пероральная форма выпуска (табл., капсулы, диспергируемые таб.)	Парентеральная форма выпуска (растворы для в/м, в/в введения)
Ампициллин	Резкое угнетение микрофлоры кишечника за счёт низкой биодоступности антибиотика и широкого спектра действия, нарушение enteroгепатической циркуляции эстрогена, снижение эффекта КОК	Незначительное угнетение микрофлоры, дозозависимый эффект
Амоксициллин	Незначительное угнетение микрофлоры кишечника, но в процессе метаболизма нарушается синтез парааминобензойной кислоты в кишечнике — риск «прорывных» кровотечений	—
Амоксициллин/клавулановая кислота	Биодоступность антибиотика — 70 %, угнетение микрофлоры, связано с дозозависимым эффектом, снижение эффекта КОК	Незначительное угнетение микрофлоры, дозозависимый эффект
Кларитромицин	Кларитромицин — индуктор микросомального окисления в печени за счёт активации CYP3A4, снижение плазменной концентрации КОК и его эффективности	Индуктор микросомального окисления CYP3A4, снижение плазменной концентрации КОК и его эффективности
Азитромицин	Азитромицин не является индуктором микросомального окисления в печени. Биодоступность — 37 % из-за эффекта первичного прохождения через печень	Не является индуктором микросомального окисления в печени, высокая биодоступность
Цефиксим	Цефиксим биодоступность — 60 %, невыраженное угнетение микрофлоры, дозозависимый эффект	—
Цефтриаксон	—	Незначительное угнетение микрофлоры, дозозависимый эффект
Цефотаксим	—	Незначительное угнетение микрофлоры, дозозависимый эффект
Левифлоксацин	Левифлоксацин не является индуктором CYP450. Биодоступность 99 %	Не является индуктором CYP 450. Высокая биодоступность 99 %
Моксифлоксацин	Моксифлоксацин не является индуктором CYP450. Биодоступность 90 %	Не является индуктором CYP450. Высокая биодоступность 99 %
<p>Примечания:</p> <p> комбинация ДС опасна;</p> <p> комбинация ЛС потенциально опасна, рекомендуется анализировать соотношения пользы/риска побочных эффектов;</p> <p> комбинация ЛС безопасна.</p>		

венозного тромбоза, а гормональная терапия эстрогенами увеличивает риск тромбоэмболических заболеваний и даже диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома). Согласно последним исследованиям, приём КОК приводит к сдвигам в системе гемостаза, свидетельствующим о тенденции к гиперкоагуляции (увеличение активности фактора VIII, снижение активности антитромбина и индекса резистентности к активированному протеину С), при одновременном компенсаторном усилении фибринолиза [13, 14]. Поэтому, во время пандемии пациенткам, которые нуждаются в оптимальном средстве контрацепции, но не готовы к установке внутриматочной спирали, важно подбирать гормональные препараты, которые хорошо переносятся и практически не влияют на гемостаз [10, 12]. Такими препаратами является КОК последнего поколения, в составе которых ЭЭ с ХМА в заявленных дозах нейтральны в отношении свёртывающей системы крови, В отличие от гестагенов

II поколения, они не активируют протеин С, а значит имеют низкий тромбогенный потенциал крови [5].

Для профилактики и лечения тромбозов при COVID-19 используются антитромботические средства (антикоагулянты прямого и непрямого действия, антиагреганты) (табл. 3).

Рекомендации:

Группа экспертов различных медицинских научных сообществ Испании (Испанское общество по менопаузе (SMS); Испанское общество акушеров-гинекологов (SEGO); Испанское общество по тромбозу и гемостазу (SETH)) достигла консенсуса и предложила алгоритмы ведения женщин в пери- и постменопаузе, использующих КОК, с диагнозом COVID-19 [10].

• При лёгкой или бессимптомной форме COVID-19, согласно последним рекомендациям ВОЗ применение КОК у пациенток в амбулаторных условиях может быть продолжено [10].

Таблица 3

Лекарственное взаимодействие антитромботических препаратов с КОК

Название ЛС	Этинилэстрадиол/хлормадинон фармакокинетическое взаимодействие	Этинилэстрадиол/хлормадинон фармакодинамическое взаимодействие
Эноксапарин		Антагонизм в отношении факторов свёртывания крови – Па (тромбина), Ха – снижение антикоагулянтного действия
Нефракционированный гепарин (НФГ)	Гепарин вытесняет эстроген и гестагены из связи с альбуминами	Антагонизм в отношении факторов свёртывания крови – Па, (тромбина), IX, Ха
Ривароксабан	Этинилэстрадиол нарушает метаболизм ривароксана в печени за счёт конкуренции CYP450 3A4	Антагонизм в отношении фактора свёртывания крови – Ха
Апиксабан	Этинилэстрадиол нарушает метаболизм апиксана в печени за счёт конкуренции CYP3A4	Антагонизм в отношении фактора свёртывания крови – FXa
Варфарин	Этинилэстрадиол нарушает метаболизм варфарина в печени за счёт конкуренции CYP3A4	Антагонизм в отношении факторов свёртывания крови – Па (тромбина), VII, IX, X – снижение антикоагулянтного действия
Фондапаринукс		Антагонизм в отношении фактора свёртывания крови – антитромбина III
Ацетилсалициловая кислота (АК) в дозе 75–325 мг в сутки	АК вытесняет эстрадиол из связи с белками плазмы, риск «прорывных» кровотечений	
Клопидогрел	ЭЭ нарушает метаболизм клопидогрела (пролекарство) в печени за счёт конкуренции CYP3A4	
Дипиридамол	Конкурентный антагонизм за связи с белками плазмы крови, влияние на энтерогепатическую рециркуляцию ЭЭ	
Примечания: <div> <div></div> комбинация ДС опасна; <div></div> комбинация ЛС потенциально опасна, рекомендуется анализировать соотношения пользы/риска побочных эффектов; <div></div> комбинация ЛС безопасна. </div>		

• При наличии факторов риска развития тромботических осложнений (пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, наследственная предрасположенность, продолжительный стаж курения и т. д.), рекомендовано перейти на прогестаген-содержащие препараты в сочетании с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в профилактических дозах [10].

• Госпитализированным пациенткам нужно учитывать вероятный риск развития тромбоза, как осложнения COVID-19. На время лечения рекомендовано отказаться от использования КОК и немедленно назначить использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактических дозах.

• При тяжёлом состоянии женщин, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии, рекомендована отмена КОК и терапия НМГ в соответствии с протоколом лечебного учреждения.

• Через две недели после выздоровления женщина может возобновить применение гормональной контрацепции [10].

Взаимодействие КОК с противовоспалительными ЛС

Рекомендации:

• В качестве жаропонижающей терапии (при температуре тела выше 38,5 °С) препаратом выбора является парацетамол в дозе 500–1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки) на протяжении 3–5 дней. Обоснованное назначение парацетамола у больных с COVID-инфекцией связано с его центральным механизмом действия, как ингибитора циклооксигеназы в ЦНС. У больных с выраженным поражением печени (жировой, алкогольный гепатоз, активная форма хронических гепатитов, выраженная печёночная недостаточность, опухоли печени) КОК необходимо отменить, а суточную дозу парацетамола уменьшить вдвое [8, 9] (табл. 4);

• У больных с COVID-инфекцией такие НПВС, как ацетилсалициловая кислота и метамизол натрия, не рекомендуется использовать из-за высокого риска развития тяжёлых осложнений – синдром Рейе (острая печёночная недостаточность и энцефалопатия), агранулоцитоз и апластическая анемия, включая случаи

Таблица 4

Взаимодействие КОК с противовоспалительными средствами (НПВС и гормонами)

Название ЛС	Этинилэстрадиол/хлормадинон фармакокинетическое взаимодействие	Этинилэстрадиол/хлормадинон фармакодинамическое взаимодействие
Парацетамол (ацетоминифен)	Этинилэстрадиол индуцирует глюкуронидацию парацетамола в печени, снижая его концентрацию в плазме крови, при этом эстроген повышает всасывание парацетамола в тонком кишечнике	Усиление гепатотоксичности (дозозависимый эффект)
Ибупрофен	Конкуренция этинилэстрадиол/хормадина с ибупрофеном за связь с альбуминами, вытеснение и повышение плазменной концентрации ибупрофена	Возможный риск бронхоспазма вследствие угнетения липоксигеназы с образованием лейкотриенов
Ацетилсалициловая кислота в дозе 500-1000 мг в сутки	Возможная конкуренция за ЦОГ-2?	Высокий риск развития синдрома Рейе, аспириновой астмы
Анальгин (метамизол натрия)	Этинилэстрадиол подавляет активность CYP450 3A4, увеличивая концентрацию преднизолона в плазме крови	Усиление гематоксичности анальгина
Преднизолон	Этинилэстрадиол подавляет активность CYP450 3A4, увеличивая концентрацию преднизолона в плазме крови	Повышение активности преднизолона (риск побочных эффектов возрастает) за счёт одностороннего действия на фосфолипазу A2
<p>Примечания:</p> <p> комбинация ЛС потенциально опасна, рекомендуется анализировать соотношения пользы/риска побочных эффектов;</p> <p> комбинация ЛС опасна.</p>		

с летальным исходом. Кроме того, НПВС (аспирин, ибупрофен, диклофенак) являются ингибиторами «тканевой» циклооксигеназы и повышают активность ЛОГ (липоксигеназы) с образованием лейкотриенов, что приводит к бронхоспазму и утяжелению респираторных расстройств при COVID-инфекции [7–9];

• Как правило, глюкокортикостероидные препараты назначаются при тяжёлом течении COVID-инфекции, при развитии «цитокинового шторма», поэтому требуется отмена КОК.

Взаимодействие КОК с другими ЛС

Рекомендации:

• Если гипертоническая болезнь и сахарный диабет имеют неконтролируемое течение, особенно у больных с COVID-инфекцией, то КОК рекомендуется отменить из-за противопоказаний [5, 8].

• В лечении гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа (при отсутствии противопоказаний) у больных с бессимптомной и лёгкой степени COVID-инфекции необходимо учитывать снижение эффекта пероральных сахароснижающих и антигипертензивных ЛС у пациенток, принимающих КОК [5, 8].

Взаимодействие КОК с эссенциальными микронутриентами

Многочисленными научными исследованиями доказана превентивная роль в присоединении и тяжёлом развитии ОРВИ таких жизненно важных нутриентов,

как витамин Д₃ (в суточной дозе 1000–2000 МЕ), витаминов А, С, В, РР, фолиевой кислоты цинка, магния, селена, омега-3-ПНЖК [15–17].

Для предупреждения риска формирования «цитокинового шторма» при COVID-19 следует назначать противовоспалительные средства, одним из них является витамин Д. Он модулирует активность Т-лимфоцитов, тучных клеток, антиген-презентирующих клеток, способствует ослаблению чрезмерного воспалительного ответа, повышая уровни противовоспалительного интерлейкина 10, снижая уровни IgE, цитокинов–аларминов ИЛ-17, гистамина, лейкотриенов [15, 17].

Известно, что эстрогены, в частности этинилэстрадиол, стимулируют гуморальный ответ на вирусные инфекции и предполагается, что они могут защитить от серьёзных осложнений COVID-19. Следовательно, использование комбинированных гормональных контрацептивов, поддерживающих стабильный гормональный фон, при сочетании с витамином Д играет защитную роль при COVID-19 инфицировании [15]. Повышенные дозы витамина Д₃ (колекальциферола) составляют 4000–8000 МЕ/сут и назначаются пациенткам при коморбидных состояниях (бронхиальная астма, ХОБЛ, сахарный диабет, метаболический синдром, остеопороз) индивидуально под контролем концентрации 25 (ОН) Д₃ в плазме крови в динамике лечения.

При длительном приёме КОК вследствие их энтерогепатической циркуляции может уменьшаться син-

тез микрофлорой кишечника таких микронутриентов, как витамины группы В, особенно фолиевой кислоты, витамина К, цинка. Это определяет роль их дотации в виде витаминно-минеральных комплексов (ВМК).

Н. В! Следует отметить, что аскорбиновая кислота в лечебной дозе свыше 7,5 мг/кг может подавлять сульфатирование этинилэстрадиола в кишечной стенке, повысив его уровень в плазме крови с риском развития побочных эффектов [8].

Как правило, профилактические и лечебно-профилактические витаминные, витаминно-минеральные комплексы, содержащие витамины и макро-, микроэлементы в физиологических и незначительно превышающие их суточные потребности дозах, назначаются не с лечебной, а с профилактической целью COVID-инфицирования, в том числе у женщин, принимающих КОК. По справочным данным лекарственных средств Российской Федерации, отрицательного взаимодействия КОК с этими препаратами не отмечалось.

Поэтому, в условиях пандемии женщинам, принимающим КОК при отсутствии противопоказаний, возможно использование витаминных препаратов и ВМК с целью профилактики респираторных вирусных инфекций.

Возможное взаимодействие КОК с антимигренозными ЛС

В настоящее время, многие специалисты предполагают, что SARS-CoV-2 не только воздействует на респираторный тракт, но и проникает в центральную нервную систему, вызывая неврологические расстройства (головные боли, связанные с мигренью и нарушениями мозгового кровообращения) [1, 2]. Одним из механизмов возможного вовлечения центральной нервной системы является нейроинвазия. В качестве рецептора, расположенного на поверхности нейронов и глиальных клетках головного мозга COVID-19 использует ангиотензинпревращающий фермент 2 типа. Взаимодействие коронавируса SARS-CoV-2 с этими рецепторами может приводить к прямому повреждению церебральных сосудов и нейронов без развития воспаления. Особое внимание уделяется и аутоиммунному воздействию вируса на нейротрансмиттеры (серотонин, ГАМК) и структуры ЦНС.

Известно, что менструальная мигрень возникает на фоне снижения уровня эстрогенов, а значит КОК может предотвращать или ослаблять приступы мигрени. Благодаря различным механизмам воздействия на серотонинергическую систему, эстрогены участвуют в процессах нейрональной возбудимости, регуляции сосудистого тонуса, передачи болевого сигнала, что доказывает наличие взаимосвязи между колебаниями уровня эстрогена во время менструального цикла и возникновением менструальной мигрени [11]. Лечение складывается из купирования приступов и их профилактики. Для профилактики менструальной мигрени у пациенток, которые нуждаются в контрацепции, отдают предпочтение монофазным низкодозным препара-

татам с содержанием этинилэстрадиола от 20 до 35 мкг.

Положительным моментом менструальной мигрени является возможность точно предсказывать начало наступления приступа головных болей. Именно поэтому многие врачи предлагают за 2 дня до менструации принимать комплекс из триптанов (суматриптан, золмитриптан, олмотриптан, ризатриптан), НПВС и эстрогенсодержащих препаратов как средств профилактики и продолжать приём в течение 5-7 дней. При назначении пациентке КОК необходимо быть уверенным, что пациентка не курит и не имеет других факторов, которые могут способствовать развитию ишемии головного мозга [11].

Рекомендации:

- У пациенток с COVID-инфекцией, страдающих менструальной мигренью, клинических исследований, изучающих эффективность, безопасность взаимодействия антимигренозных препаратов и КОК не проводилось. Стоит предположить, что комбинация триптанов и эстрогенсодержащих препаратов возможна у пациентов с лёгким и бессимптомным течением без риска/низкого риска развития ишемического инсульта. Для выявления основных и дополнительных факторов риска нарушения мозгового кровообращения, особенно у больных с новой коронавирусной инфекцией, требуется проведение дополнительных клинико-диагностических неврологических методов исследования.

- Применение гормональной контрацепции при мигрени с аурой, которая не является проявлением менструальной мигрени, абсолютно противопоказано. Последние статистические данные свидетельствуют о том, что мигрень с аурой увеличивает риск развития ишемического инсульта, поэтому применение гормональных препаратов, включающих в свой состав эстрогены, которые через каскад реакций могут приводить к спазму сосудов, является опасным для здоровья женщины, особенно у больных с COVID-инфекцией [11].

Заключение

Во время пандемии коронавируса COVID-19 по заявлению Всемирной организации здравоохранения нет данных, препятствующих использованию гормональных контрацептивов. Для предотвращения нежелательной беременности рекомендуется использовать современные средства контрацепции, в том числе КОК.

Для пациентов с COVID-инфекцией оценка взаимодействия КОК с другими ЛС должна осуществляться индивидуально. С одной стороны, необходимо принимать во внимание факторы риска, степень тяжести COVID-инфекции, осложнения, условия лечения, наличие коморбидных состояний и противопоказаний. С другой стороны, учитывать данные фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, их взаимодействие при соотношении пользы к риску развития побочных реакций с обязательным мониторингом состояния больных.

Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool Pharmacology Research Labs, 2020

1067_Materiali.pdf x Академия Google x MP_COVID-19_(v.9).pdf x Liverpool COVID-19 Interact: x wbqkcnljni8vah27vkqiechxpcum x

liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/wbqkcnljni8vah27vkqiechxpcum?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3D%20Covid_I...

wbqkcnljni8vah27vkqiechxpcum 4 / 5

Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

	ATV	AZM	CLQ	FAV	HCLQ	IFN-β	IVM	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Contraceptives/HRT											
Desogestrel (COC)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Desogestrel (POP)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Drospirenone (COC)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Drospirenone (HRT)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Dydrogesterone (HRT)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Ethinylestradiol	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Etonogestrel (implant)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Etonogestrel (vaginal ring)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Gestodene (COC)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Levonorgestrel (COC)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Levonorgestrel (emergency contrac.)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Levonorgestrel (HRT)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Levonorgestrel (implant)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Levonorgestrel (IUD)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Levonorgestrel (POP)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Medroxyprogesterone (depot inj.)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Medroxyprogesterone (oral)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Norelgestromin (patch)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Norethisterone (COC)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Norethisterone (HRT)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Norethisterone (IM depot)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Norethisterone (POP)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Norgestimate (COC)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Norgestrel (COC)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Norgestrel (HRT)	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Ulipristal	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Covid-19 Adjunct Therapies											
Dalteparin (Covid-19 adjunct)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Enoxaparin (Covid 19 adjunct)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Covid-19 Antiviral Therapies											
Atazanavir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Azithromycin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Chloroquine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gastrointestinal Agents											
Alosetron	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Antacids	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bisacodyl	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cimetidine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cisapride	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Esomeprazole	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Famotidine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Lactulose	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lansoprazole	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Loperamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mesalazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Omeprazole	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pantoprazole	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prucalopride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rabeprazole	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ranitidine	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Senna	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gastrointestinal Agents (anti-emetics)											
Aprepitant	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cyclizine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dolasetron	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Domperidone	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dronabinol	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Granisetron	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Metoclopramide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ondansetron	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prochlorperazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
HCV DAAs											
Elbasvir/Grazoprevir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Glecaprevir/Pibrentasvir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ledipasvir/Sofosbuvir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ombitasvir/Pantaprevir/r	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ombitasvir/Pantaprevir/r + Dasabuvir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Sofosbuvir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sofosbuvir/Velpatasvir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HIV Antiretroviral Therapies											
Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Albuvirtide	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆

Gemostaz.pdf ^ группы риска.pdf ^ novaya-koronaviru...pdf ^ vozmozhnost-i-pe...pdf ^ Показать все x

Обозначения:

ATV	Атазанивир
AZM	Азитромицин
CLO	Хлорохин
FAV	Фавипиравир
HCLQ	Гидроксихлорохин
IFN-β	β-интерферон
IVM	Ивермектин
LPN/r	Лопинавир/ритонавир
NTL	Нитозаксонид
RDV	Ремдесивир
RBV	Рибавирин
■	сочетание препаратов опасно
■	потенциально опасное сочетание
◆	данные по опасному взаимодействию отсутствуют

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лиманова Ольга Адольфовна

ORCID ID: 0000-0002-2342-3036

к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново, Россия

Громова Ольга Алексеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833

д. м. н., профессор, в. н. с., научный руководитель Института фармакоинформатики при ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Федотова Любовь Эдуардовна

ORCID ID: 0000-0002-0778-1562

к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново, Россия

Limanova Olga A.

ORCID ID: 0000-0002-2342-3036

PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

Gromova Olga A.

Corresponding author

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7663-710X

SPIN code: 6317-9833

D. Sci. in Medicine, Professor FRC CSC RAS, Moscow, Russia; Big Data Storage and Analysis Center Lomonosov MSU, Moscow, Russia

Fedotova Lyubov E.

ORCID ID: 0000-0002-0778-1562

PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

Литература / References

1. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 13 March 2020. Accessed April 20, 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-issuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-issuspected)
2. Jin JM, Bai P, He W et al. Gender Differences in Patients with COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00152
3. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б., Филиппов О.С. COVID-19 и женское здоровье (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2020;26(2):6-17. [Adamyant LV, Aznaurova YaB, Filippov OS. COVID-19 and women's health (literature review). *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2020;26(2):6-17. (In Russ).] DOI: 10.17116/repro2020260216
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». Version 9 (26.10.2020). (In Russ).] https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Белара рег. №: П N014429/01 от 24.12.08. Бессрочно. Дата перерегистрации: 30.09.19. [Instructions for the medical use of the drug Belara. №: П N014429/01 от 24.12.08. Bessrochno. Data pereregistratsii: 30.09.19. (In Russ).] Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/belara_2719
6. Колбин А.С. COVID-19 и клиническая фармакология // Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(3):14-24. [Kolbin AS. COVID-19 and clinical pharmacology. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020;29(3):14-24. (In Russ).]
7. Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств России. РЛС Энциклопедия лекарств. — М.: РЛС-ПАТЕНТ; выпуск 20/2012. — 1368 с. [Vyshkovskiy GL. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. RLS Enciklopediya lekarstv. Moscow: RLS-PATENT; issue 20/2012. (In Russ).]
8. Реестр лекарственных средств. Электронная энциклопедия лекарств. 2020. [Vyshkovskiy GL. Registr lekarstvennykh sredstv. Электронная энциклопедия лекарств. 2020. (In Russ).] Доступно по: <https://rlsnet/> ссылка активна на 15.12.2020
9. Кукес В. Г. Клиническая фармакология : учебник / под ред. В. Г. Кукеса Д. А. Сычева. — 5-е изд., испр. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. — 1024 с. [Kukes VG. Klinicheskaya farmakologiya : uchebnik / Ed by VG Kukes, DA Sychev. 5-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ).] ISBN 978-5-9704-4196-1
10. Поиск определений во время неопределенности. Пандемия в практике гинеколога. [интернет]. Геден Рихтер. [Finding definitions

in a time of uncertainty. A pandemic in the practice of a gynecologist. [Internet]. *Gedeon Richter*. (In Russ).] Доступно по: <https://doctor.g-richter.ru/specprojects/poisk-opredeleniy-vo-vremya-neopredelennosti-pandemiyav-praktike-ginekologa/> ссылка активна на 12.12.2020.

11. Романенкова Ю.С., Кузьмина Т.И., Кызымко М.И. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на женщин с мигренью // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(1):86-92. [Romanenkova JS, Kuzminova TI, Kyzymko MI. Effect of combined oral contraceptives on women with migraine. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018;12(1):86-92. (In Russ).] DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.086-092

12. Унанян А.Л., Аракелов С.Э. и др. Дисменорея: практические аспекты патогенеза, клиники и терапии // *Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология*. 2014;1(89):13-17. [Unanyan AL, Arakelov SE et al. Dysmenorrhea: Practical Issues of Pathogenesis, Clinical Presentation and Treatment. *Doctor.Ru Gynecology Endocrinology*. 2014;1(89):13-17. (In Russ).]

13. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352-2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.

14. Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-1099. DOI: 10.1111/jth.14817.

15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Малявская С.И., Лапочкина Н.Р. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19 // *РМЖ*. 2020;(9):32-38. [Gromova OA, Torshin IYu, Malyavskaya SI, Lapochkina NP. About the prospects of using vitamin D and other micronutrients in the prevention and therapy of COVID-19. *RMJ*. 2020;(9):32-38. (In Russ).]

16. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19 // *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):131-139. [Gromova OA, Torshin IYu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3):131-139. (In Russ).] DOI: 10.17116/profmed2020230313

17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф. Микронутриенты, поддерживающие врожденный иммунитет против коронавирусов: результаты систематического компьютерного анализа публикаций по COVID-19 и белков противовирусной защиты протеома человека // *Фармакология & Фармакотерапия*. 2020;(1):9-25. [Gromova OA, Torshin IYu, Uchaykin VF. Micronutrients supporting innate immunity against coronaviruses: results of a systematic computer analysis of publications on COVID-19 and human proteome antiviral proteins. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2020;(1):9-25. (In Russ).] DOI: 00110.46393/2713-2129_2020_1_9